#### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C12N 15/49, 15/54, C07K 14/16, C12N 9/12, A61K 39/21, C12N 15/63

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/51750

**A1** 

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

14. Oktober 1999 (14.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/02249

(22) Internationales Anmeldedatum:

1. April 1999 (01.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 14 925.5

3. April 1998 (03.04.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(71)(72) Anmelder und Erfinder: HARRER, Thomas [DE/DE]; Steinknöck 9, D-91054 Erlangen (DE).

(74) Anwälte: FÜCHSLE, Klaus usw.; Hoffmann . Eitle, Arabellastrasse 4, D-81925 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen

(54) Title: MEDICAMENTS FOR INDUCING CYTOTOXIC T-CELLS

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ZUR INDUKTION ZYTOTOXISCHER T-ZELLEN

(57) Abstract

The invention relates to compounds containing an amino acid with the sequence X1-Y-X2-D-D-X3 or a nucleic acid coding this amino acid, X1 being at least one chosen amino acid, Y being tyrosine, X2 being an amino acid chosen from the following group: valine, isoleucine and leucine; D being aspartate and X3 being at least one other chosen amino acid, the following amino acids being excluded: TLVLQYVDDLLL and ILVLQYVDDLLL, T being threonine, V being valine, I being isoleucine, L being leucine and Q being glutamine. The invention also relates to medicaments for inducing cytotoxic T-cells, containing this class of compounds.

#### (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verbindungen, umfassend eine Aminosäure oder eine diese Aminosäure kodierende Nukleinsäure, wobei die Aminosăure die folgende Sequenz hat: X1-Y-X2-D-D-X3, wobei X1 = mindestens eine beliebige Aminosăure, Y = Tyrosin, X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte Aminosatire: Valin, Isoleucin, Leucin, D = Aspartat, und X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure, wobei die folgenden Aminosäuresequenzen ausgenommen sind: TLVLQYVDDLLL und ILVLQYVDDLLL, wobei T = Threonin, V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin und Q = Glutamin bedeutet, sowie Arzneimittel zur Induktion zytotoxyscher T-Zellen, die diese Klasse von Verbindungen enthalten.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

ΑL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## Arzneimittel zur Induktion zytotoxischer T-Zellen

Die Erfindung betrifft eine Verbindung bzw. ein Arzneimittel zur Induktion von zytotoxischen T-Zellen. Die Erfindung betrifft ferner eine Verwendung des Arzneimittels zur Immunisierung gegen Retroviren, wie HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II, sowie gegen Viren wie Hepatitis-B.

Nach dem Stand der Technik ist es bekannt, daß durch Verabreichen bestimmter Arzneimittel zytotoxische T-Zellen (CTL) induziert werden können. Zytotoxische T-Zellen eliminieren u.a. spezifisch viral infizierte Zellen.

Zur Therapie der HIV-Infektion werden Hemmstoffe des viralen 15 Enzyms Reverse Transcriptase eingesetzt. Ein wichtiger in der Klinik verwendeter Hemmer der Reversen Transcriptase ist das Medikament 3TC (=(-)2'-deoxy-3'-thiacytidine = Lamivudine). HIV kann jedoch gegen dieses Medikament resistent werden, in dem es am Kodon 194 der Reversen Transcriptase des Methionin zu einem Isoleucin bzw. Valin mutiert (PNAS, 1993: 90: 5653-20 6). Die gleiche Mutation bewirkt darüber hinaus auch eine Resistenz gegenüber anderen Reverse Transcriptase-Hemmern, wie 1592U89 (=Abacavir), Zalcitabin (DDC), Didanosin (DDI) und 2'Deoxy-5-Fluoro-3'thiacytidin (FTC). Auch andere Viren 25 besitzen eine Reverse Transcriptase bzw. ähnliche DNS-Polymerasen, die wie die Reverse Transcriptase von HIV im aktiven katalytischen Zentrum die Sequenz YMDD enthalten. Die gleiche M zu V - Mutation in der YMDD-Sequenz der DNS-Polymerase des Hepatitis-B-Virus bewirkt auch beim Hepatitis-B-Virus eine Resistenz gegenüber dem gegen das Hepatitis-B-30 Virus aktive Medikament 3TC.

Aus der nachveröffentlichten WO 98/23755 sind zur Behandlung der multiplen Sklerose die folgenden Aminosäuresequenzen 35 bekannt:

2

TLVLQYVDDLLL und ILVLQYVDDLLL, wobei T = Threonin, V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin und Q = Glutamin bedeutet.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Arzneimittel anzugeben, mit dem Virusinfektionen, insbesondere HIV- oder Hepatitis B-Infektionen, wirksam blockiert bzw. in ihrem Verlauf günstig beeinflußt werden können. Das Arzneimittel soll sowohl zur Verhinderung einer Infektion, z.B. in Form eines präventiven Vaccins, als auch zur Therapie einer etablierten Infektion geeignet sein.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 29.

15

20

35

Nach Maßgabe der Erfindung ist eine Verbindung bzw. ein Arzneimittel zur Induktion zytotoxischer T-Zellen vorgesehen, enthaltend oder bestehend aus einer Aminosäure oder einer diese Aminosäure kodierenden Nukleinsäure, wobei die Aminosäure die folgende Sequenz hat:

X1-Y-X2-D-D-X3,

wobei X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte Aminosäure: Valin, Isoleucin, Leucin,

D = Aspartat, und

X3 = mindestens eine weitere beliebige Ami-

30 nosäure,

wobei die folgenden Aminosäuresequenzen ausgenommen sind:

TLVLQYVDDLLL und ILVLQYVDDLLL, wobei T = Threonin, V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin und Q = Glutamin bedeutet,

3

sowie ein Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung einer Infektion mit Viren, bevorzugt mutierten HIV, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierten Hepatitis-B-Viren oder einer Krankheit, die auf die Induktion von zytotoxischen T-Zellen anspricht, bestehend aus der Verabreichung einer wirksamen Menge eines Medikaments, umfassend eine Aminosäure, die die folgende Sequenz hat:

## X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

10

X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte
 Aminosäure: Valin (V), Isoleucin (I), Leucin (L),

D = Aspartat, und

X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure,

oder einer Nukleinsäure, die diese Aminosäue kodiert, an einen Patienten, bzw.

20

35

15

eine Verwendung der folgenden Aminosäure:

# X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

25 X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte
 Aminosäure: Valin (V), Isoleucin (I), Leucin (L),

D = Aspartat, und

30 X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure,

oder einer Nukleinsäure, die diese Aminosäuesequenz kodiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Behandlung einer Infektion mit Viren, bevorzugt mutierten HIV, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierten

4

Hepatitis-B-Viren, oder einer Krankheit, die auf die Induktion von zytotoxischen T-Zellen anspricht.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel induziert zytotoxische TZellen, welche insbesondere mit mutanten HIV-Viren infizierte
Zellen zerstören. Die erfindungsgemäßen Sequenzen bilden
überraschenderweise T-Zell-Epitope, die z.B. an das HLA-A2Molekül binden und spezifische T-Zellrezeptoren gegen sich
induzieren können. Damit gelingt es insbesondere, gezielt die
bei der Behandlung mit dem Medikament 3TC und Abacavir
auftretenden HIV-Mutanten zu bekämpfen.

Nach einem Ausgestaltungsmerkmal besteht die Aminosäuresequenz aus 9 Aminosäuren. X1 kann eine aus 4 oder 5, X3 eine aus einer oder 2 weiteren beliebigen Aminosäuren bestehende Sequenz sein. Eine solche Aminosäuresequenz eignet sich insbesondere zur Immunisierung gegen mutante HIV-Viren, aber auch gegen andere Viren, z.B. mutante Hepatitis B-Viren.

20 Immunisierung kann die Aminosäuresequenz Bestandteil eines Peptids oder Proteins sein. Das Peptid oder Protein kann an ein Lipopeptid oder Lipoprotein, vorzugsweise an Tripalmitoyl-S-glycerylcysteinyl-seryl-serine, sein. Zweckmäßigerweise kann das Peptid oder Protein in einem 25 Liposom oder ISCOM (=Immunostimulatory complex) sein. Das Peptid oder Protein kann aber auch an ein virales Protein gekoppelt sein, welches vorzugsweise folgenden Gruppe ausgewählt ist: HIV-Virus-ähnliche-Partikel (=HIV-Virus-like Particles), HIV-Gag-Partikel oder HBs-30 Antigen.

Das Peptid kann vorzugsweise als Peptid-HLA-Komplex in löslicher Form, z.B. als HLA-A2-Tetramer, vorliegen. Der vorgenannte Komplex kann an ein Liposom gebunden sein. Das Peptid kann aber auch Bestandteil einer Antigen

35

5

präsentierenden Zelle, vorzugsweise einer dendritischen Zelle, Makrophage, B-Zelle oder CD4<sup>+</sup> T-Zelle, sein. Dies kann erreicht werden sowohl durch die exogene Zugabe des Peptides auf die Zelle als auch durch endogene Prozessierung von in den Zellen exprimierten Proteinen.

5

10

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann ferner Zytokine, wie Interleukin-2 und/oder GM-CSF, oder polyvalente Vakzine enthalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die Aminosäuresequenz aus einer der folgenden Sequenzen auszuwählen:

```
IVIYQYVDDL(SEQ
                       ID
                            NO:1),
                                      IVICQYVDDL(SEQ
                                                        ID
                                                              NO:2),
     IVIYQYIDDL(SEQ
                       ID
                            NO:3),
                                      IVICOYIDDL (SEO
                                                        ID
                                                              NO:4),
     ITIYQYVDDL (SEQ
                       ID
                            NO:5),
                                      ITICQYVDDL (SEQ
                                                        ID
                                                              NO:6),
15
    ITIYQYIDDL(SEQ
                       ID
                            NO:7),
                                      ITICQYIDDL (SEQ
                                                              NO:8),
                                                        ID
     IIIYQYVDDL(SEQ
                      ID
                            NO:9),
                                     IIICQYVDDL(SEQ
                                                       ID
                                                             NO:10),
     IIIYQYIDDL(SEQ
                           NO:11),
                      ID
                                      IIICQYIDDL(SEQ
                                                        ID
                                                            NO:12),
    MVIYQYVDDL (SEQ
                      ID
                           NO:13),
                                      MVICQYVDDL (SEQ
                                                             NO:14),
                                                        ID
    MVIYQYIDDL (SEO
                      ID
                           NO:15),
                                      MVICOYIDDL (SEO
                                                        ID
                                                             NO:16),
20
    VIYQYVDDL (SEQ
                      ID
                           NO:17),
                                      VICQYVDDL (SEQ
                                                             NO:18),
                                                       ID
    VIYQYIDDL (SEQ
                      ID
                           NO:19),
                                      VICQYIDDL(SEQ
                                                       ID
                                                             NO:20),
    LIYQYVDDL(SEQ
                      ID
                           NO:21),
                                      LICQYVDDL(SEQ
                                                       ID
                                                             NO:22),
    LIYQYIDDL (SEQ
                      ID
                           NO:23),
                                      LICQYIDDL (SEQ
                                                       ID
                                                             NO:24),
    TILQYVDDILL(SEQ
                           NO:25),
                      ID
                                     TILQYIDDILL (SEQ
                                                        ID
                                                             NO:26),
25
    ILQYVDDIL(SEQ
                      ID
                           NO:27),
                                      ILQYIDDIL(SEQ
                                                       ID
                                                             NO:28),
    TIVQYVDDILL (SEQ
                       ID
                           NO:29),
                                     TIVQYIDDILL (SEQ
                                                        ID
                                                             NO:30),
    IVQYIDDIL(SEQ
                      ID
                           NO:31),
                                      IVQYIDDIL(SEQ
                                                       ID
                                                             NO:32),
    ILVQYVDDIL(SEQ
                      ID
                           NO:33),
                                     ILVQYIDDIL(SEQ
                                                             NO:34),
                                                       ID
    IIIQYVDDIL(SEQ
                      ID
                           NO:35),
                                     IIIQYIDDIL(SEQ
                                                       ID
                                                             NO:36),
30
    ILIQYVDDIL(SEQ
                      ID
                           NO:37),
                                     ILIQYIDDIL(SEQ
                                                             NO:38),
                                                       ID
    VLYQYVDDL (SEQ
                     ID
                           NO:39),
                                     VLCQYVDDL (SEQ
                                                       ID
                                                             NO:40),
    VLYQYIDDL(SEQ ID NO:41), VLCQYIDDL(SEQ ID NO:42),
```

wobei V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin, M = Methionin, C = Cystein und Q = Glutamin. Die Nukleinsäuresequenz kann eine

6

DNS oder RNS Nukleinsäuresequenz sein. Es ist möglich, daß die Nukleinsäuresequenz Bestandteil eines Plasmids oder eines viralen Vektors, vorzugsweise eines rekombinanten Vakzinia-Virus oder eines rekombinanten Adenovirus oder retroviralen Vektors ist. Die Nukleinsäuresequenz kann gleichfalls Bestandteil retroviraler Vektoren oder attenuierter Retroviren sein. Ferner kann die Nukleinsäure Bestandteil eines bakteriellen Vektors, vorzugsweise eines rekombinanten BCGoder Salmonella-Vektors inaktivierten Virus- vorzugsweise eines HIV-Virus, sein. -10 Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann des weiteren zur Herstellung ex vivo von T-Zellen oder T-Zellenrezeptoren dienen.

Nach einer weiteren erfindungsgemäßen Lösung ist auch die 15 Verwendung des erfindungsgemäßen Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung einer Infektion mit Viren, vorzugsweise mutierter HIV-, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierter Hepatitis B-Viren. Die Viren können mutante Viren mit einer Resistenz gegen (-)-2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin 20 [=3TC](Lamivudine)], (-)-(1S,4R)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino) -9H-purin-9-yl] -2-cyclopenten-1-methanol [=Abacavir], 2',3'-Dideoxyinosin [=Didanosin], Didesoxycytidin [=Zalcitabin], (-)-2'-deoxy-5-fluoro-3'thiacytidin [=FTC] sein. 25

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Arzneimittels wird beispielhaft anhand graphisch dargestellter Versuchsergebnisse erläutert. Hierin zeigen:

30

35

Fig. 1 die Erkennung des CTL Epitops VIYQYVDDL(SEQ ID NO:17) bzw. VIYQYIDDL(SEQ ID NO:19) durch den CTL Klon ETMV1 und die fehlende Erkennung eines früher beschriebenen CTL Epitops VIYQYMDDL durch den gleichen Klon,

7

Fig. 2 die spezifische Lyse des Klons des ETMV1 bei Titrierung der Peptide VIYQYVDDL(SEQ ID NO:17) und VIYQYIDDL(SEQ ID NO:19),

5

30

- Fig. 3 die Erkennung der Peptide VIYQYVDDL(SEQ ID NO:17) und
- Fig. 4 die fehlende Erkennung der Peptide VIYQYVDDL(SEQ ID NO:17) und VIYQYIDDL(SEQ ID NO:19) durch den CTL Klon EB3, welcher die Wildtypsequenz VIYQYMDDL erkennt.
- Die in Fig. 1 ausgewiesenen Peptide wurden mit einer Konzentration von 1 µg/ml mit <sup>51</sup>Chrom markierten autologen EBV-transformierten B-Zell-Linien 1 Stunde vorinkubiert. Vier Stunden nach Zugabe des Klons ETMV1 mit einem Effektor-Target-Verhältnis von 15:1 wurden die Überstände geerntet und die spezifische Lyse anhand der Chromfreisetzung berechnet.
- Bei der Kontrolle wurde das p17-Peptid KIRLRPGGK verwendet. 20 Wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, sind nur die Peptide IVIYQYVDDL(SEO ID NO:1), VIYOYVDDL (SEO ID NO:17). VIYQYIDDL (SEO ID NO:19) erkannt worden, welche Restistenzmutationen gegen Reverse Transpcriptase Hemmer tragen. Das Wildtyppeptid VIYQYMDDL ist nicht erkannt worden. 25

Zur Erlangung der in Fig. 2 dargestellten Ergebnisse wurden die ausgewiesenen Peptide darin mit den angegebenen <sup>51</sup>Chrom Konzentrationen mit markierten autologen EBVtransformierten B-Zell-Linien 1 Stunde vorinkubiert. Stunden nach Zugabe des Klons ETMV1 mit einem Effektor-Target-Verhältnis von 5:1 wurden die Überstände geerntet und die spezifische Lyse anhand der Chromfreisetzung berechnet.

8

Fig. 3 zeigt die Erkennung des Peptids VIYQYVDDL (SEQ ID (=RT50 M/V). Sie ist HLA-A2 restringiert. gezeigten Ergebnisse wurden dadurch erzielt, daß das Peptid bzw. ein Kontrollpeptid in einer Konzentration von 10µg/ml mit <sup>51</sup> Chrom markierten autologen EBV-transformierten B-Zell-Linien bzw. HLA-A2-gematchten bzw. HLA-A2-negativen allogenen B-Zell-Linien eine Stunde vorinkubiert wurden. 4 Stunden nach Zugabe des Klons ETMV1 mit einem Effektor-Target-Verhältnis von 5:1 wurden die Überstände geerntet und die spezifische Lyse anhand der Chromfreisetzung berechnet. Die Zugabe von Antikörpern gegen CD8 zeigt, daß die Lyse HLA Klasse-I restringiert ist.

10

Aus der in Fig. 4 gezeigten Tabelle ist die Erkennung von Variantenpeptiden durch Klon EB3 ersichtlich. Dazu wurden Peptide mit den angegebenen Konzentrationen mit 51 Chrom markierten autologen EBV-transformierten B-Zell-Linien für eine Stunde vorinkubiert. 5 Stunden nach Zugabe des Klons EB3 mit einem Effektor-Target-Verhältnis von 8:1 bzw. 10:1 wurden die Überstände geerntet und die spezifische Lyse anhand der 20 Chromfreisetzung berechnet. Dieser Klon erkennt die unmutierte Wildtypsequenz von HIV, aber nicht die erfindungsgemäße Sequenz. Das zeigt, daß es sich bei der erfindungsgemäßen Sequenz um ein neues CTL Epitop handelt.

9

#### Patentansprüche

1. Verbindung, enthaltend oder bestehend aus einer Aminosäure oder einer diese Aminosäure kodierenden Nukleinsäure, wobei die Aminosäure die folgende Sequenz hat:

X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

10 X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte Aminosäure: Valin, Isoleucin, Leucin,

D = Aspartat, und

X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure, wobei die folgenden Aminosäuresequenzen ausgenommen sind:TLVLQYVDDLLL und ILVLQYVDDLLL, wobei T = Threonin, V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin und Q = Glutamin bedeutet.

20

5

- 2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Aminosäuresequenz aus 9 Aminosäuren besteht.
- 3. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, 25 wobei X1 eine aus 4 oder 5 Aminosäuren bestehende Sequenz ist.
- Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X3 eine aus einer oder 2 weiteren Aminosäuren bestehende Sequenz ist.
  - 5. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aminosäuresequenz Bestandteil eines Peptids ist.

10

- 6. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aminosäuresequenz Bestandteil eines Proteins ist.
- 5 7. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid oder Protein an ein Lipopeptid oder Lipoprotein, vorzugsweise an Tripalmitoyl-S-glycerylcysteinyl-seryl-serine, gekoppelt ist.
- 10 8. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid oder Protein in einem Liposom oder ISCOM enthalten ist.
- 9. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
  15 wobei das Peptid oder Protein an ein virales Protein
  gekoppelt ist.
- 10. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das virale Protein aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: HIV-Virus-ähnliche-Partikel (=HIV-Virus-like particles), HIV-Gag-Partikel oder HBs-Antigen.
- 11. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid als Peptid-HLA-Komplex in löslicher Form, vorzugsweise als HLA-A2-Tetramer, vorliegt.
  - 12. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Peptid-HLA-Komplex an ein Liposom gebunden ist.

13. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Peptid Bestandteil einer antigenpräsentierenden Zelle, vorzugsweise einer dendritischen Zelle, Makrophage, B-Zelle oder CD4<sup>+</sup> T-Zelle, ist.

30

35

- 14. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die Aminosäuresegunz aus einer der folgenden Sequenzen ausgewählt ist:
- 5 IVIYQYVDDL (SEO ID NO:1), IVICQYVDDL (SEQ ID NO:2), IVIYQYIDDL (SEQ ID NO:3), IVICQYIDDL (SEQ ID NO:4),
  - ITIYQYVDDL(SEQ ID NO:5), ITICQYVDDL (SEQ IDNO:6),
  - ITIYQYIDDL (SEQ ID NO:7), ITICQYIDDL (SEO ID NO:8),
  - IIIYQYVDDL(SEQ ID NO:9), IIICQYVDDL(SEQ IDNO:10),
- 10 IIIYQYIDDL(SEQ ID NO:11), IIICQYIDDL(SEQ ID NO:12), MVIYQYVDDL (SEQ
  - ID NO:13), MVICQYVDDL (SEQ ID NO:14),
    - MVIYQYIDDL(SEQ ID NO:15), MVICOYIDDL (SEO NO:16), ID
  - VIYQYVDDL(SEO ID NO:17), VICQYVDDL (SEO ID NO:18), VIYQYIDDL (SEO
- ID NO:19), VICQYIDDL (SEQ ID NO:20), 15 LIYQYVDDL (SEQ ID
- NO:21), LICQYVDDL(SEQ ID NO:22), LIYQYIDDL (SEQ
- ID NO:23), LICOYIDDL (SEO ID NO:24),
  - TILQYVDDILL (SEQ ID NO:25), TILQYIDDILL (SEQ ID NO:26),
  - ILQYVDDIL(SEQ ID NO:27), ILQYIDDIL(SEQ ID NO:28), TIVQYVDDILL(SEQ ID NO:29),
- TIVQYIDDILL (SEQ ID NO:30), 20 IVQYIDDIL(SEQ ID NO:31), IVQYIDDIL(SEQ ID NO:32),
- - ILVQYVDDIL(SEQ ID NO:33), ILVQYIDDIL (SEQ ID NO:34),
  - IIIQYVDDIL(SEO ID NO:35), IIIQYIDDIL(SEQ  $_{
    m ID}$ NO:36), ILIQYVDDIL(SEQ ID NO:37), ILIQYIDDIL(SEQ NO:38), ID
  - VLYQYVDDL (SEQ ID NO:39), VLCQYVDDL (SEQ ID NO:40),
- VLYQYIDDL(SEQ ID NO:41), VLCQYIDDL(SEQ ID NO:42), 25
  - wobei V = Valin, I = Isoleucin, L = Leucin, Methionin, C = Cystein und Q = Glutamin.
- Verbindung nach einem der Ansprüche 1,2, 3, 4, 13 oder 15. 30 14, wobei die Nukleinsäuresequenz eine DNS oder RNS-Nukleinsäuresequenz ist.
- 16. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Nukleinsäuresequenz Bestandteil eines Plasmids 35 oder eines viralen Vektors, vorzugsweise eines

rekombinanten Vaccinia-Virus oder Adenovirus oder eines retroviralen Vektors ist

- 17. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
  5 wobei die Nukleinsäuresequenz Bestandteil eines
  bakteriellen Vektors, vorzugsweise eines rekombinanten
  BCG- oder Salmonella-Vektors, ist.
- 18. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
  wobei die Nukleinsäuresequenz Bestandteil eines inaktivierten Virus, vorzugsweise eines HIV-Virus, ist.
  - 19. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche.

15

35

:

- 20. Arzneimittel gemäss Anspruch 19 in Form eines Impfstoffs.
- 21. Arzneimittel gemäss Anspruch 20, wobei polyvalente 20 Vakzine enthalten sind.
  - 22. Arzneimittel gemäss Ansprüche 19-21, wobei ein oder mehrere Zytokine als Adjuvans enthalten sind.
- 25 23. Arzneimittel gemäss Anspruch 19-22, wobei als Zytokin Interleukin-2 und/oder GM-CSF enthalten ist.
- Verfahren zur Verhinderung oder Behandlung einer Infektion mit Viren, bevorzugt mutierten HIV, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierten Hepatitis-B-Viren oder einer Krankheit, die auf die Induktion von zytotoxischen T-Zellen anspricht, bestehend aus der Verabreichung einer wirksamen Menge eines Medikaments, umfassend eine Aminosäure, die die folgende Sequenz hat:

WO 99/51750

13

X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte
 Aminosäure: Valin (V), Isoleucin (I), Leucin (L),

D = Aspartat, und

X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure,

10

oder einer Nukleinsäure, die diese Aminosäure kodiert, an einen Patienten.

- Viren mit einer Resistenz gegen Reverse Transcriptase Hemmer sind.
- Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, wobei die Viren mutante Viren mit einer Resistenz gegen (-)-2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin [=3TC (Lamivudine)], (-)-(1S,4R)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclo pentene-1-methanol [=Abacavir], 2',3'-Dideoxyinosin [=Didanosin], 2',3'-Dideoxycytidin [=Zalcitabin], (-)-2'-deoxy-5-fluoro-3'-thiacytidin [=FTC] sind.

25

27. Verwendung der folgenden Aminosäure:

X1-Y-X2-D-D-X3, wobei

30 X1 = mindestens eine beliebige Aminosäure,

Y = Tyrosin,

X2 = eine aus der folgenden Gruppe ausgewählte
 Aminosäure: Valin (V), Isoleucin (I), Leucin (L),

D = Aspartat, und

35 X3 = mindestens eine weitere beliebige Aminosäure,

•

WO 99/51750

5

14

PCT/EP99/02249

oder einer Nukleinsäure, die diese Aminosäuesequenz kodiert, zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung oder Behandlung einer Infektion mit Viren, bevorzugt mutierten HIV, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II Viren oder mutierten Hepatitis-B-Viren, oder einer Krankheit, die auf die Induktion von zytotoxischen T-Zellen anspricht.

- 10 28. Verwendung nach Anspruch 27, wobei die Viren mutante Viren mit einer Resistenz gegen Reverse Transcriptase Hemmer sind.
- 29. Verwendung nach Anspruch 27 oder 28, wobei die Viren mutante Viren mit einer Resistenz gegen (-)-2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidin [=3TC (Lamivudine)], (-)-(1S,4R)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclo pentene-1-methanol [=Abacavir], 2',3'-Dideoxyinosin [=Didanosin], 2',3'-Dideoxycytidin [=Zalcitabin], (-)-2'-deoxy-5-fluoro-3'-thiacytidin [=FTC] sind.

FIG.1

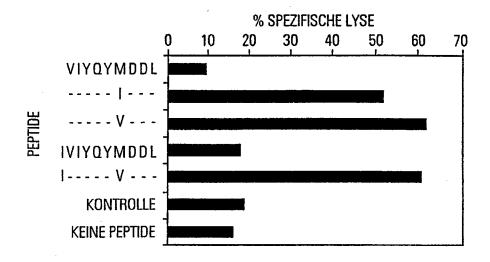
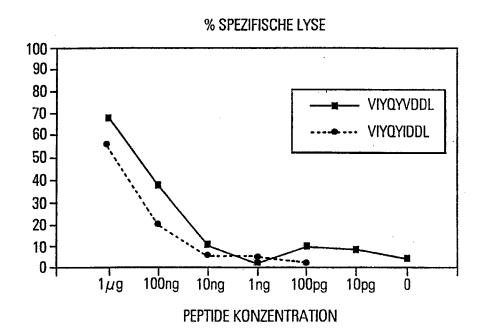


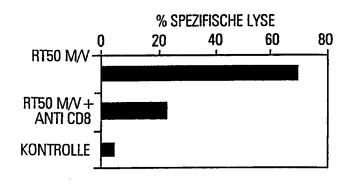
FIG.2



**ERSATZBLATT (REGEL 26)** 

2/2

FIG.3



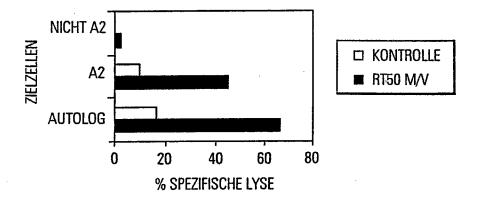


FIG.4

	% SPEZIFISCHE LYSE			
	BEI 100µmol 10µmol			
VIYQYMDDL	64.9 57.3			
C	25.8 2			
V	1.9 0			

PCT/EP99/02249 WO 99/51750 1

# SEQUENZPROTOKOLL

<110> Glaxo Group Ltd.

5 Harrer Dr., Thomas

<120> Arzneimittel zur Induktion zytotoxischer T-Zellen

<130> 77673dm3

<140>

<141>

10 <150> DE 19814925.5

<151> 1998-04-03

<160> 42

<170> PatentIn Vers. 2.0

<210> 1

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

2

<400> 1

Ile Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

5 10 1

<210> 2

<211> 10 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 2

Ile Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 3

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<400> 3

Ile Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 4

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 4

Ile Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 5

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249

<400> 5

Ile Thr Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 6

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 6

Ile Thr Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 7

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249

<400> 7

Ile Thr Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 8

Ile Thr Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 9

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<400> 9

Ile Ile Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 10

5 <211× 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 10

Ile Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 11

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

7

<400> 11

Ile Ile Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

5 10 1

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 12

Ile Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 13

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249

<400> 13

Met Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 14

Met Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 10 5

<210> 15

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249

<400> 15

Met Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 16

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 16

Met Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

10

<210> 17

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249 WO 99/51750 10

<400> 17

Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

5 1

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 18

Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

<210> 19

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<400> 19

Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

5

.

5 <210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

10 <223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 20

Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

<210> 21

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249 WO 99/51750 12

<400> 21

Leu Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

<210> 22

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 22

Leu Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

5

1

<210> 23

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<400> 23

Leu Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

5

1

<210> 24

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 24

Leu Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5

<210> 25

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249 WO 99/51750 14

<400> 25

Thr Ile Leu Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu Leu

1 5 10

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 26

Thr Ile Leu Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu Leu

1 5 10

<210> 27

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249 WO 99/51750 15

<400> 27

Ile Leu Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 28

Ile Leu Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

5

1

<210> 29

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<400> 29

Thr Ile Val Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu Leu

1

5

10

<210> 30

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 30

Thr Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu Leu

1

5

10

<210> 31

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<400> 31

1

Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

5

<210> 32

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10

<400> 32

Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

5

1

<210> 33

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

18

<400> 33

Ile Leu Val Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 34

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 34

Ile Leu Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 35

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

PCT/EP99/02249

<400> 35

Ile Ile Ile Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1

5

10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 36 10

Ile Ile Ile Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

10

<210> 37

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 37

Ile Leu Ile Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1

5

10

<210> 38

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 38

Ile Leu Ile Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

10

<210> 39

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

36

<400> 39

Val Leu Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

5

\_

<210> 40

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 40

Val Leu Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

5

1

<210> 41

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

PCT/EP99/02249 WO 99/51750 22

<400> 41

Val Leu Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

<210> 42

<211> 9 5

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 42

Val Leu Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 99/02249

A. CLASSI IPC 6	IFICATION OF SUBJECT MATTER C12N15/49 C12N15/54 C07K1 C12N15/63	4/16 C12N9/12	A61K39/21		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national cla	ssification and IPC			
B. FIELDS	SEARCHED				
Minimum do IPC 6	ocumentation searched (classification system followed by class C12N C07K A61K	ification symbols)	·		
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent	that such documents are included in	the fields searched		
Electronic d	tata base consulted during the international search (name of da	ita base and, where practical, search	i terms used)		
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of ti	he relevant passages	Relevant to claim No.		
X	TANIGAKI, NOBUYUKI ET AL: "Th binding specificity of HLA-B27 IMMUNOGENETICS (1994), 40(3), XP002111887 page 195, right-hand column, paragraph - page 197, right-ha last paragraph; table 2	subtypes" 192-8 , last	1-6,13		
X	KOWALSKI, HEINRICH ET AL: "Pa the orthologs of HLA-A and B, hepatitis C virus epitopes to cytotoxic T cells from two chr infected chimpanzees" J. EXP. MED. (1996), 183(4), 1 XP002111888 figure 3	present CD8+ conically .761-75 ,	1,6		
		-/			
X Furti	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family member	rs are listed in annex.		
"A" docume consid "E" earlier of filling d "L" docume which citation "O" docume other of the coume of the counter of	ant defining the general state of the art which is not defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance document but published on or after the international date and which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another or or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means and published prior to the international filling date but than the priority date claimed	or priority date and not in cited to understand the priority invention  "X" document of particular relecannot be considered now involve an inventive step  "Y" document of particular relecannot be considered to in document is combined with ments, such combination in the art.	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled		
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the inte	rnational search report		
1	6 August 1999	01/09/1999			
Name and r	mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  NL - 2280 HV Rijswijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Authorized officer Fuhr, C			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 99/02249

Category °	citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
-areaoih	Current of accountable unit indication unities abbiochitate of the televalit bassages	Totavant to Mahii 140.
1	WO 97 14436 A (UNIV DUKE)	1,5,6,
	24 April 1997 (1997-04-24)	19-21,24
	page 28, paragraph 2; table IX	
\	WO 94 28871 A (ENDOCON INC)	1,5,6,
	22 December 1994 (1994-12-22)	19-21,24
	claims; table I	
١	HARRIER, ELLEN ET AL: "Recognition of the	1
	highly conserved YMDD region in the human immunodeficiency virus type 1 reverse	
	transcriptase by HLA-A2-restricted	
	cytotoxic T lymphocytes from an	
	asymptomatic long-term nonprogressor" J. INFECT. DIS. (1996), 173(2), 476-9 ,	
	XP002112244	
	page 478, right-hand column, paragraph 1 - page 479, right-hand column, paragraph 1	
ļ		
	•	

International application No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 99/02249

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
Claims Nos.: 24-26 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Observation: Although Claims Nos. 24-26 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
Claims Nos.:     because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

ernational Application No PCT/EP 99/02249

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9714436	A	24-04-1997	AU EP NO	7465696 A 0868196 A 961680 A	07-05-1997 07-10-1998 29-10-1996
WO 9428871	Α	22-12-1994	AU	7101294 A	03-01-1995

rnationales Aktenzeichen PCT/EP 99/02249

. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES PK 6 C12N15/49 C12N15/54 IPK 6 C07K14/16 C12N9/12A61K39/21 C12N15/63 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C12N C07K A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Ansoruch Nr. X TANIGAKI, NOBUYUKI ET AL: "The peptide 1-6.13binding specificity of HLA-B27 subtypes" IMMUNOGENETICS (1994), 40(3), 192-8, XP002111887 Seite 195, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 197, rechte Spalte, letzter Absatz; Tabelle 2 X KOWALSKI, HEINRICH ET AL: "Patr-A and B, 1,6 the orthologs of HLA-A and B, present hepatitis C virus epitopes to CD8+ cytotoxic T cells from two chronically infected chimpanzees" J. EXP. MED. (1996), 183(4), 1761-75, XP002111888 Abbildung 3 -/--Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Siehe Anhang Patentfamilie "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Erfindung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht ale auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmededatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 16. August 1999 01/09/1999 Bevollmächtigter Bediensteter Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fuhr, C Fax: (+31-70) 340-3016

rnationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02249

		1/EP 99/UZZ49
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden	Feile Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 14436 A (UNIV DUKE) 24. April 1997 (1997-04-24) Seite 28, Absatz 2; Tabelle IX	1,5,6, 19-21,24
A	WO 94 28871 A (ENDOCON INC) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) Ansprüche; Tabelle I	1,5,6, 19-21,24
A	HARRIER, ELLEN ET AL: "Recognition of the highly conserved YMDD region in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by HLA-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes from an asymptomatic long-term nonprogressor"  J. INFECT. DIS. (1996), 173(2), 476-9, XP002112244  Seite 478, rechte Spalte, Absatz 1 - Seite 479, rechte Spalte, Absatz 1	
		·

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/02249

Feld I	Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)
Gemäß.	Artikel 17 (2) a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1. X	Ansprüche Nr. 24–26 weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
	Obwohl die Ansprüche 24-26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlischen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2.	Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. 🔲	Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II	Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die inte	mationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
[	
1.	Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. 🗌	Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.	Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.	Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerl	Sungen hinsichtlich eines Widerspruchs  Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamille gehören

rnationales Aktenzeichen PCT/EP 99/02249

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 971443	5 A	24-04-1997	AU EP NO	7465696 A 0868196 A 961680 A	07-05-1997 07-10-1998 29-10-1996
WO 942887	l A	22-12-1994	AU	7101294 A	03-01-1995